

527, 153

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 3 月 25 日 (25.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/024672 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07C 213/08, 217/08

SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011468

(22) 国際出願日: 2003 年 9 月 9 日 (09.09.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-265335 2002 年 9 月 11 日 (11.09.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本ケミファ株式会社 (NIPPON CHEMIPHAR CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒101-8678 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 天童 温 (TENDO, Atsushi) [JP/JP]; 〒344-0005 埼玉県春日部市大字樋堀299-1-704 Saitama (JP). 高橋 俊弘 (TAKAHASHI, Toshihiro) [JP/JP]; 〒341-0003 埼玉県三郷市彦成4-1-6-505 Saitama (JP). 山川 富雄 (YAMAKAWA, Tomio) [JP/JP]; 〒277-0884 千葉県柏市みどり台2-23-2 Chiba (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

— AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))

— USのみのための発明者である旨の申立て (規則4.17(iv))

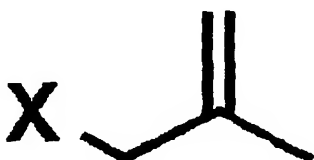
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: アミン誘導体



(57) Abstract: The invention relates to (1S)-1-isobutoxymethyl-3-methylbutylamine useful as an intermediate in the synthesis of sodium (2S, 3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoxymethyl-3-methylbutyl]- carbamoyl]oxirane-2-carboxylate and a process for production thereof. The process comprises reacting L-leucinol with a compound represented by the following general formula: [wherein X is a leaving group] in the presence of a base and reducing the obtained (1S)-1-(2-methyl-2-propenoxymethyl)-3-methylbutylamine.

[続葉有]

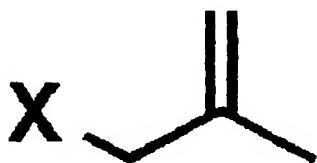
WO 2004/024672 A1



(57) 要約:

本発明は (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソプトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウムの合成中間体として有用な (1 S) - 1 - イソプトキシメチル - 3 - メチルブチルアミン及びその製法に関する。

前記製法は L - ロイシノールと次の一般式



(式中、Xは脱離基を表す。)

で表される化合物を塩基の存在下、反応させ、得られた (1 S) - 1 - (2 - メチル - 2 - プロペノキシメチル) - 3 - メチルブチルアミンを還元することからなる。

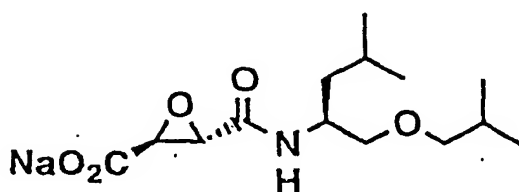
アミン誘導体

技術分野

本発明はアミン誘導体及びその製造方法に関する。

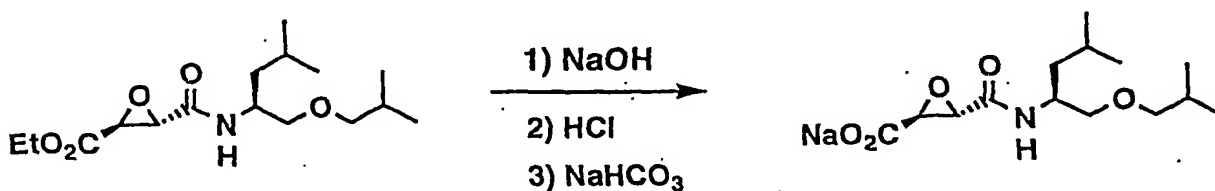
背景技術

次式、



で表される (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウム (以下、化合物 A と略す。) はカテプシン阻害作用を有し、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症の治療薬等として有用である。(特許文献 1 : 国際公開第 9 9 / 1 1 6 4 0 号パンフレット)

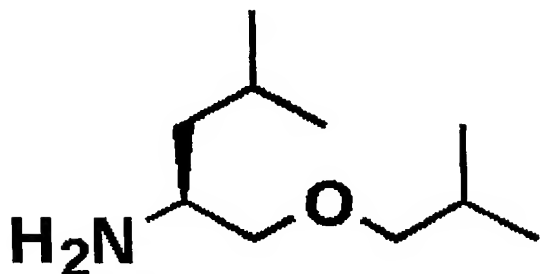
特許文献 1 では、化合物 A は次の反応スキームにより製造している。(特許文献 1 の実施例 4 8 参照)



上記化合物 A を工業的に製造できる合成方法の提供が求められている。

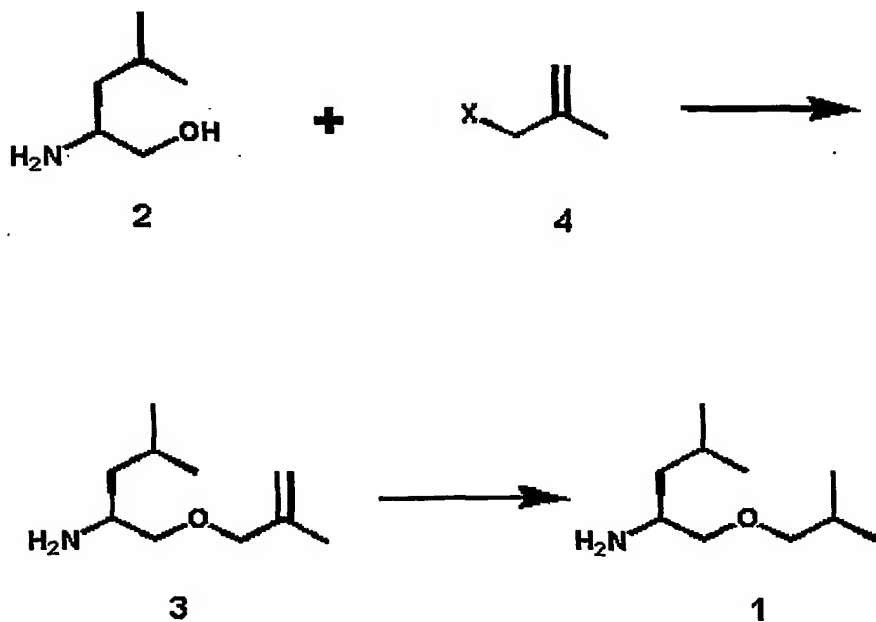
発明の開示

本発明の目的は上記化合物Aの合成中間体として使用できるアミン誘導体、即ち次式、



で表される(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチルアミン及びその製造方法を提供することにある。

(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチルアミンは以下の反応スキームにより得ることができる。



工程 1 : L-ロイシノール (2) → 化合物 (3)

この反応はL-ロイシノール(2)と化合物(4)をTHF、DMSO等の反応に関与しない溶媒中、塩基の存在下、 -30°C ~溶媒の沸点で行うことができる。

上記の化合物（４）でXで表される脱離基としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、p-トルエンスルホンルオキシ基、メタンスルホンルオキシ基等が挙げられる。

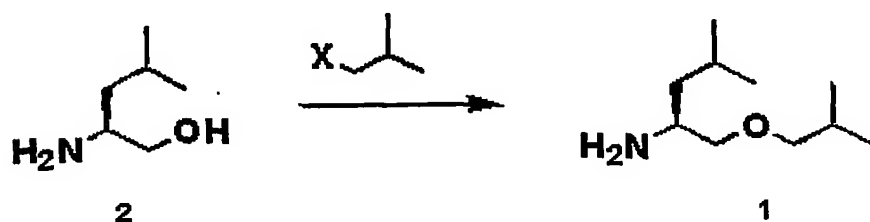
用いられる塩基としては、 NaH 、 LiH 、 KH などの水素化アルカリ金属、 CaH_2 などの水素化アルカリ土類金属、 $t\text{BuOK}$ 等のアルカリ金属アルコキシド、 NaOH 、 KOH 等の無機の塩基、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。

尚、原料であるL-ロイシノールは、例えばL-ロイシンを還元することにより得ることができる。（例えば、米国特許第3935280号。）

工程 2：化合物 (3) → 化合物 (1)

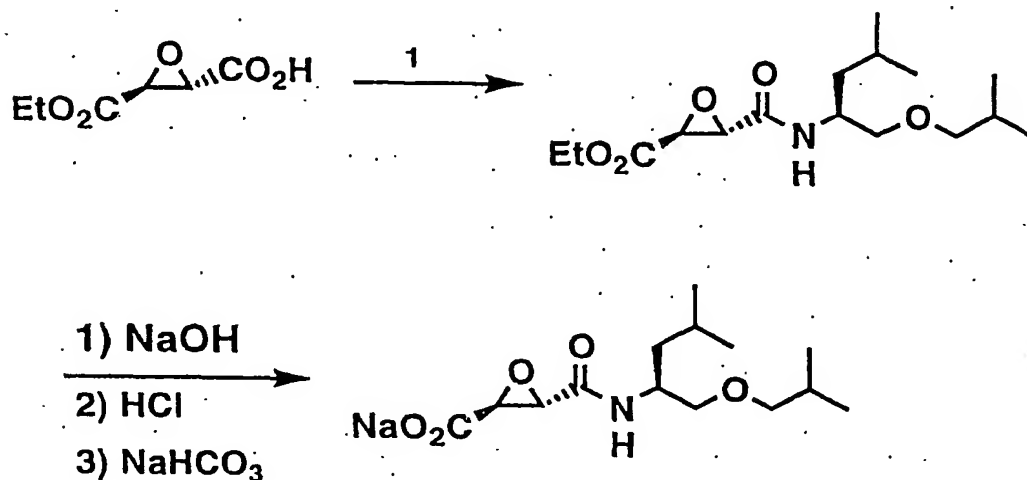
この反応はPd/C、ラネーニッケルなどの二重結合の接触還元に使われる触媒を0.1~20%用い、エタノール、酢酸などの反応に関与しない溶媒中、1~100気圧の水素圧下で行うことができる。

また (1 S) - 1 - イソプロトキシメチル - 3 - メチルブチルアミンは、次の反応スキームにより製造することもできる。



(式中、Xは前記と同じ脱離基を表す。)

かくして得られた (1S) - 1 - イソプトキシメチル - 3 - メチルブチルアミンから例えば以下の反応スキームで上記化合物 A を製造することができる。(特許文献 1 の実施例 48 及び実施例 18a 参照。)



本発明方法を用いることで高収率でアミン誘導体、即ち (1S) - 1 - イソプトキシメチル - 3 - メチルブチルアミンを得ることができ、さらにこのアミン誘導体を用いることで上記化合物 A を高収率で得ることができる。

次に、実施例を挙げ、本発明をさらに詳細に説明する。

実施例

実施例 1

(1S) - 1 - (2 - メチル - 2 - プロペノキシメチル) - 3 - メチルブチルアミン

L - ロイシノール (20.0 g, 0.17 mol) と無水 THF (200 mL) の溶液に 60% NaH (7.92 g, 0.198 mol) を少量ずつ加え、室

温で30分、更に50℃で2時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、この懸濁液に3-クロロ-2-メチルプロペン (15.45 g, 0.17 mol) と無水THF (50 mL) の溶液を滴下し、室温で20時間攪拌した。減圧下THFを留去して得られた残渣に氷水、続いてジエチルエーテルを加え室温で5分間攪拌後、有機層を分取し、水層をジエチルエーテルで抽出し、前記有機層と合わせた。この有機層を1 mol/L塩酸水溶液 (7 mL) で洗浄後、1 mol/L塩酸水溶液 (153 mL) にて抽出し、この塩酸抽出液に炭酸カリウムを加え、pHを約10とし、ジエチルエーテルで抽出した。この有機層を水洗後、硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去して表題化合物 (20.22 g, 69.2%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.90 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$)

0.93 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$)

1.1-1.3 (2H, m)

1.74 (3H, s)

1.7-1.8 (1H, m)

2.62 (2H, broad s)

3.0-3.1 (1H, m)

3.15 (1H, dd, $J=8\text{ Hz}$ and 9 Hz)

3.38 (1H, dd, $J=3\text{ Hz}$ and 9 Hz)

3.88 (1H, d, $J=13\text{ Hz}$)

3.92 (1H, d, $J=13\text{ Hz}$)

4.89 (1H, s)

4.96 (1H, s)

実施例2

(1S)-1-イソプトキシメチル-3-メチルブチルアミン

(1S)-1-(2-メチル-2-プロペノキシメチル)-3-メチルブチル

アミン (51.9 g, 0.3 mol)、5% Pd/C (10.4 g) とエタノール (520 mL) の懸濁液を水素雰囲気下 (1 気圧) 室温で 18 時間攪拌した。氷冷下、この反応液に 6 mol/L 塩酸水溶液 (52 mL) を加え、セライトにて不溶物を濾別後、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加え溶解し、炭酸カリウムを加え、pH を約 10 とし、ジエチルエーテルで抽出後、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去して表題化合物 (48.6 g, 92.6%) を油状物として得た。

b p 66–67 °C / 5 mmHg

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.90 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$)

0.90 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$)

0.91 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$)

0.93 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$)

1.1–1.2 (2H, m)

1.50 (2H, broad s)

1.6–1.8 (1H, m)

1.8–1.9 (1H, m)

3.0–3.1 (1H, m)

3.11 (1H, dd, $J=8$ and 9 Hz)

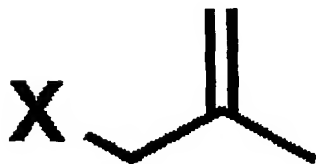
3.16 (1H, dd, $J=7$ and 9 Hz)

3.23 (1H, dd, $J=7$ and 9 Hz)

3.37 (1H, dd, $J=3$ and 9 Hz)

請求の範囲

1. (1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチルアミン。
2. (1S)-1-(2-メチル-2-プロペノキシメチル)-3-メチルブチルアミンを還元することを特徴とする(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチルアミンを得る方法。
3. L-ロイシノールと次の一般式



(式中、Xは脱離基を表す。)

で表される化合物を塩基の存在下、反応させ、得られた(1S)-1-(2-メチル-2-プロペノキシメチル)-3-メチルブチルアミンを還元することを特徴とする(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチルアミンを得る方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11468

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ C07C213/08, 217/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁷ C07C213/08, 217/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/11640 A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 11 March, 1999 (11.03.99), Page 16; example 48 & EP 1022276 A1	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 September, 2003 (26.09.03)

Date of mailing of the international search report
21 October, 2003 (21.10.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07C213/08, 217/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07C213/08, 217/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/11640 A1 (日本ケミファ株式会社) 199 9.03.11 第16頁、実施例48 & EP 102227 6 A1	1-3

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
26.09.03

国際調査報告の発送日
21.10.03

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
吉住 和之



4H 9165

電話番号 03-3581-1101 内線 3443